



REC'D 20 OCT 2003

WIPO PCT

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

ELSŐBBSÉGI TANÚSÍTVÁNY

Ügyszám: P0203114

A Magyar Szabadalmi Hivatal tanúsítja, hogy

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest,

Magyarországon

2002. 09. 20. napján 39156/02 iktatószám alatt,

Új eljárás nagy tisztaságú 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin előállítására

című találmányt jelentett be szabadalmazásra.

Az idefűzött másolat a bejelentéssel egyidejűleg benyújtott melléklettel mindenben megegyezik.

Budapest, 2003. év 09. hó 29. napján

A kiadmány hitelélül: Szabó Emilné osztályvezető-helyettes

The Hungarian Patent Office certifies in this priority certificate that the said applicant(s) filed a patent application at the specified date under the indicated title, application number and registration number. The attached photocopy is a true copy of specification filed with the application.



PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

P 0203114

ELSŐBBSÉGI PÉLDÁNY

**Új eljárás nagy tisztaságú 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin
előállítására**

| | | |
|-------------|-----------------|-----|
| Feltalálók: | Neu József | 40% |
| | Dr. Gizur Tibor | 15% |
| | Törley József | 15% |
| | Csabai János | 10% |
| | Végh Ferenc | 10% |
| | Kálvin Péter | 5% |
| | Tárkányi Gábor | 5% |

Bejelentés napja: 2002. szeptember 20.

A találmány tárgya új eljárás nagytisztaságú (I) képletű 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin előállítására.

Ismeretes, hogy a 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin, más néven lamotrigin számos központi idegrendszeri betegség (pl. epilepszia) kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény hatóanyaga.

A szubsztituált 3,5-diamino-1,2,4-triazin származékok előállítása ismert az irodalomból. Az Agr. Res. Serv. 3 188 (1966) és a J. Med. Chem. 8 859 (1972) cikkek egy általános szintézist ismertetnek, amelyben helyettesített származékokat állítanak elő benzoil-cianid és aminoguanidin savas közegben lejátszódó kondenzációs reakciójával, majd az így kapott adduktot lúgosan ciklizálják. Az EP 21 121 számú európai szabadalomban foglaltak szerint az előzőekben említett eljárással analóg módon 2,3-diklór-benzoil-cianidot reagáltattak aminoguanidin hidrogén-karbonát sójával dimetil-szulfoxidban, 8N salétromsav jelenlétében 7 napos reakcióidővel. A kapott adduktot metanolos kálium-hidroxid oldattal ciklizálták a végtermékké a kiindulási anyagra vonatkoztatva 15%-os termeléssel. Lényegében hasonló eljárást ismert az EP 142306 számú európai szabadalom is. A fenti eljárások hátránya a rendkívül agresszív reakcióközeg, a hosszú reakcióidő, valamint az igen alacsony termelés.

Az EP 247842 számú európai szabadalom egy olyan eljárást ismertet, amelyben 8N salétromsav helyett 8 mólos kénsav oldatot használnak a kondenzációs reakcióban, 48 órás reakcióidő mellett. A ciklizálást *n*-propilalkoholban történő forralással hajtják végre. A termelés 41%. Ennek az eljárásnak is hátránya az alacsony termelés, valamint az agresszív reakcióközeg.

Lényegében a fenti eljáráshoz hasonló eljárást ismert az US 6111101 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi dokumentum, melyben a kondenzációt híg kénsav és acetonitril elegyben hajtják végre 60 órás reakcióidő alatt, majd a ciklizálást 1%-os vizes kálium-hidroxid oldattal végzik. A termelés 44%. A nyers terméket metanolban derítéssel

történő átkristályosítással tisztítják. Az eljárás hátránya az agresszív közeg, az alacsony hozam, valamint az igen hosszú reakcióidő.

Az előző eljárás módosítását ismerteti az EP 963980 számú európai szabadalom, melyben a ciklizálási reakciót *n*-propanolban történő forralással végzik. A termelés 60%. A terméket *n*-propanolból történő kristályosítással tisztítják. Ennek az eljárásnak is hátránya a hosszú reakcióidő, valamint az agresszív reakció közeg.

A WO 96/20934 nemzetközi szabadalmi bejelentés szerint egy nehézkesen előállítható intermediert fotokémiai reaktorban történő ciklizálással alakítanak 80%-os termeléssel lamotriginné. Az eljárás hátránya, hogy ipari módszerként nem vehető számításba.

A WO 96/20935 nemzetközi szabadalmi bejelentés szerzői hatlépéses, iparilag igen nehezen megvalósítható, bonyolult szintézisúton állítják elő igen alacsony hozammal a végterméket. Az eljárás hátránya a bonyolult szintézisút, az alkalmazott veszélyes reagensek és az alacsony termelés.

Jól látható tehát a fentebb elmondottak alapján, hogy az eddig ismertté vált eljárások szerint a lamotrigint, illetve a hozzávezető adduktot alacsony hozammal, hosszú reakcióidőt és agresszív anyagokat alkalmazva lehet előállítani. Ezért célul tűztük ki egy olyan iparilag alkalmazható eljárás kidolgozását, amelynek során egyszerű ipari műveletek alkalmazásával, gazdaságosan, rövid reakcióidővel, veszélyes anyagok mellőzésével jó termeléssel nagytisztaságú lamotrigin állítható elő.

Meglepő módon azt találtuk, hogy egyfelől a (II) képletű 2,3-diklór-benzoil-cianid (IV) képletű addukttá alakításához a savas közeget biztosító metánszulfonsavat alkalmazva rendkívül rövid, mindössze 1 óra reakcióidő alatt közel kvantitatíve képződik a (IV) képletű addukt, így nem szükséges nagymennyiségű ásványi sav alkalmazása, másfelől a reakcióban az aminoguanidin új, irodalomból eddig nem ismert (III) képletű dimezilát sóját alkalmazva gyakorlatilag kvantitatívvá tehető a reakció. Meglepetéssel tapasztaltuk továbbá, hogy a

ciklizálási lépésben magnéziumoxidot alkalmazva bázisként növelve a termelés a reakcióidő hosszabodása nélkül, valamint kiküszöbölhető a melléktermékek képződése. Az eddig ismert eljárásokban vagy erős bázist alkalmaztak, melynek következtében a termék mindig tartalmazott hidrolizált terméket (mint pl. az EP 963980 számú európai szabadalom szerinti eljárással előállított termék), illetve nem alkalmaztak bázist és így nem volt teljes a ciklizálási reakció. A magnéziumoxid alkalmazásakor a fenti nehézségek nem lépnek fel.

Az átkristályosítási lépés kidolgozásakor meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy acetont alkalmazva 99,9 %-nál is nagyobb tisztaságú terméket kapunk igen jó, 70 %-os hozammal.

A találmány tárgya tehát új eljárás nagytisztaságú (I) képletű 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin előállítására (II) képletű 2,3-diklór-benzoil-cianidból kiindulva oly módon, hogy azt előbb metánszulfonsavas közegben az új (III) képletű aminoguanidin dimezilát sóval reagáltatjuk és a keletkezett (IV) képletű addukt vegyületet izolálás nélkül magnézium-oxidot alkalmazva alakítjuk lamotriginné. Az így kapott nyers lamotrigint szükség esetén acetonból csontszénnel derítve átkristályosítjuk.

A találmány szerinti eljárásnak számos előnye van az eddig ismertté vált eljárásokkal szemben. A találmány szerinti eljárás fő előnye abban rejlik, hogy közel kvantitatív termeléssel nagytisztaságú végtermék állítható elő. További előnyei az eljárásnak, hogy nem használnak agresszív, mérgező reagenseket, valamint a reakcióidő rövid, különösen a technika állása szerint ismert eljárásokkal összehasonlítva. Továbbá szintén jelentős előny, hogy kivitelezése nem igényel bonyolult, drága szerkezeti anyagú ipari berendezést.

A találmányban leírt eljárásban az addukt képzési reakciót 30-100 °C-on, a kiindulási 2,3-diklór-benzoil-cianidra számolva 3-6 mól metánszulfonsavban 1-2 mól aminoguanidin sót alkalmazva valósítjuk meg. A ciklizálási reakciót az addukt izolálása nélkül 2-5 mól magnézium-oxid jelenlétében 50-80 °C-on hajtjuk végre. A nyers terméket csontszén alkalmazva derítőszerként, szerves oldószerből átkristályosíthatjuk.

A találmány szerinti eljárásban úgy célszerű eljárni, hogy az addukcióképzési reakciót 70 °C-on 4,2 mól metánszulfonsav jelenlétében előnyösen 1,3 mól aminoguanidinnel, dimezilát sóját alkalmazva végezzük acetonitrilt alkalmazva koszolvensként egy óra reakcióidő alatt. A terméket izolálás nélkül 3,75 mól magnézium-oxid vizes szuszpenziójával reagáltatjuk előnyösen 70 °C hőmérsékleten 4 órán keresztül. A magnézium sót melegen kiszűrjük, majd a szűrletet desztillálással töményítjük. A kivált terméket szűréssel izoláljuk. A nyers lamotrigin termelés 90-95%, 2,3-diklór-benzoil-cianidra vonatkoztatva.

Szükség szerint a nyers terméket csontszenet alkalmazásával acetontól átkristályosítva nagyon nagy tisztaságú 3,5-diamino-6-(2,3-diklorofenil)-1,2,4-triazint kapunk, melynek összes szennyezője kevesebb, mint 0,1 %.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákon mutatjuk be anélkül, hogy igényünket kizárólag a bemutatottakra korlátoznánk.

1. példa

Aminoguanidin dimezilát

250 ml-es mágneses keverővel, hőmérővel, visszafolyató hűtővel és adagolótölcsérrel ellátott gömblombikba bemérünk 13,61 g (0,1 mól) aminoguanidin bikarbonátot és 20-22°C-on felfuszpendáljuk 36 ml metanolban. A szuszpenzióhoz 1,5 óra alatt 21,14 g (0,22 mól) metánszulfonsavat csepegtetünk, miközben a reakcióelegy hőmérséklete 40-45°C-ra emelkedik. A beadagolás után a kapott oldatot 65-70°C-on kevertetjük 15 percig, majd visszahűtjük -3-(-5)°C-ra és ezen a hőmérsékleten kevertetjük 1 órát. A kristályokat kiszűrjük és 6,8 ml -3-(-5)°C-os metanollal mossuk.

A kapott kristályos anyagot 45-50°C-on 6-10 kPa nyomáson vákuumszárítószekrényben szárítjuk.

A kapott termék súlya 23,46 g (88,10 %) fehér kristály, olvadáspont: 147,5°C.

2. példa**3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin**

Négynyakú 500 ml-es keverővel, adagolótölcsérrel, hőmérővel ellátott lombikba bemérünk 24,0 g metánszulfonsavat és 21,0 g (0,079 mól) aminoguanidin dimezilátot. A szuszpenziót 65-70 °C-ra melegítjük. A keverék negyed óra után csaknem homogénné válik, ekkor hozzácsurgatjuk a 12,0 g (0,06 mól) 2,3-diklór-benzoilcianid és 10 ml acetonitril 25-30°C-os oldatát. A keveréket egy órán keresztül 65-70 °C-on kevertetjük. Közben 9 g (0,223 mól) magnézium-oxidot 60 ml vízben kevertetünk 5 percig és az így készült szuszpenziót több részletben reakcióelegyhez csepegtetjük 10 perc alatt.

A hőmérsékletét 70°C-ra emeljük, így forraljuk a reakcióelegyet 3 órán keresztül.

A reakcióelegyet forrón szűrjük. A szűrlethez 90 ml vizet öntünk majd, bepároljuk és 60 ml vizet öntünk hozzá. Egy 0-5 °C-on kevertetjük, majd szűrjük. Az anyagot vízzel mossuk. Infralámpa alatt 60-70 °C-on szárítjuk.

Termelés: 14,3 g nyers 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin (93,1%), olvadáspont: 212-216 °C.

3. példa**Kristályosított 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin**


Bemérünk 10 g 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazint és reflux közben feloldjuk 400 ml acetonban. Oldódás után 0,5 g csontszénat adunk hozzá és 5 percig forraljuk. A derítőszert kiszűrjük, a szűrletet 0-5 °C-ra hűtjük. A kivált fehér kristályokat kiszűrjük, 90 °C-on vákumban szárítjuk.

Termelés: 7,0 g (70 %), olvadáspont: 215-219 °C.

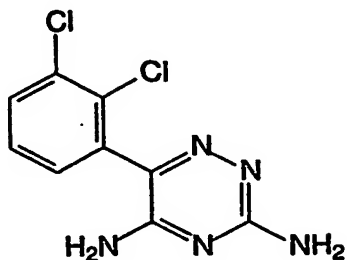
Igénypontok

1. Eljárás 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin (I) előállítására 2,3-diklór-benzoil-cianidból és aminoguanidin sóból kiindulva azzal jellemezve, hogy 2,3-diklór-benzoil-cianidot (II) reagáltatunk 1-2 mól ekvivalens aminoguanidin sóval 3-6 mól ekvivalens metánszulfonsavban, majd a kapott addukt vegyületet (IV) izolálás nélkül magnézium-oxid jelenlétében ciklizáljuk és szükség szerint a kapott nyers terméket szerves oldószerből átkristályosítjuk.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy aminoguanidin sóként aminoguanidin dimezilátot (III) alkalmazunk.
3. Az 2. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy 1,3 mól ekvivalens aminoguanidin dimezilátot (III) alkalmazunk.
4. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy 4,2 mól ekvivalens metánszulfonsavat alkalmazunk.
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a ciklizálási reakciót 2-4 mól ekvivalens magnézium-oxid jelenlétében végezzük.
6. Az 5. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a ciklizálási reakcióhoz 3,75 mól ekvivalens magnézium-oxidot alkalmazunk.
7. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az átkristályosítást acetonban végezzük.
8. Aminoguanidin dimezilát (III).

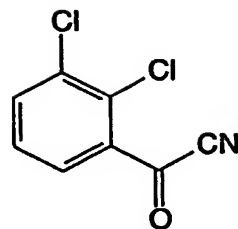
RICHTER GEDEON VEYÉSZETI GYÁR R.T.


Dr. Pólgár István
osztályvezető

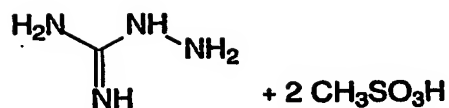
P 0203114



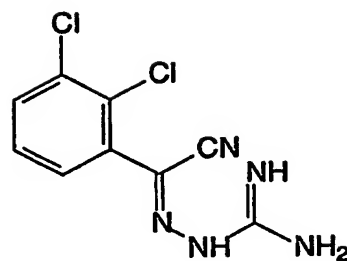
I



II

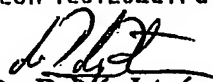


III



IV

RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR R.T.,


Dr. Polgár István
osztályvezető

JC05 Rec'd PCT/PTO 16 MAR 2005

NEW PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF HIGH PURITY 3,5-DIAMINO-6-(2,3-DICHLOROPHENYL)-1,2,4-TRIAZINE

The present invention relates to a new process for the synthesis of high
5 purity 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine of formula (I).

It is well known, that 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine,
also known as lamotrigine, is the active ingredient of several pharmaceutical
compositions used for the treatment of different diseases of the central nervous
system (*e.g.* epilepsy).

10 The synthesis of substituted 3,5-diamino-1,2,4-triazine derivatives is
known from the literature. In the following publications the general synthesis of
substituted derivatives is described – Agr. Res. Serv. 3 188 (1966) and J. Med.
Chem. 8 859 (1972) – according to which benzoyl cyanide is reacted with
aminoguanidine in acidic medium and the so obtained adduct is cyclized under
15 basic conditions. According to the process described in the European Patent No.
21121 – analogously to the method described above – 2,3-dichlorobenzoyl
cyanide is reacted with the hydrogencarbonate salt of aminoguanidine in dimethyl
sulfoxide as solvent, in the presence of 8 N nitric acid for 7 days. The obtained
adduct is cyclized with methanolic potassium hydroxide solution to the final
20 product in 15 % yield – calculated on the starting material. Basically similar
process is described in the European Patent No. 142306. The disadvantages of the
above processes are the extremely aggressive reaction medium, the long reaction
time as well as the very low yield.

The European Patent No. 247842 describes a process in which 8 M
25 solution of sulfuric acid is used instead of 8 N nitric acid in the condensation
reaction, and the reaction time is 48 h. The cyclization reaction is carried out in *n*-
propanol at reflux temperature. The yield is 41 %. The disadvantages of this
process are the low yield and the aggressive reaction medium.

Basically similar process is described in the United States Patent No.
30 6111101, in which the condensation is carried out in a mixture of diluted sulfuric

acid and acetonitrile for 60 h, then the cyclization is carried out with 1 % aqueous potassium hydroxide solution. The yield is 44 %. The crude product is purified by recrystallization from methanol with the help of clarifier. The disadvantages of the process are the aggressive medium, the low yield and the very long reaction time.

5 The modification of the above process is described in the European Patent No. 963980, in which the cyclization reaction is carried out in n-propanol at reflux temperature. The yield is 60 %. The product is purified by recrystallization from n-propanol. The disadvantages of this process are also the long reaction time and the aggressive reaction medium.

10 According to the International Patent Application No. WO96/20934 an intermediate, which is prepared with great difficulty, is converted into lamotrigine by cyclizing in a photochemical reactor in 80 % yield. The disadvantage of the process is that it can not be applied on industrial scale.

15 The International Patent Application No. WO96/20935 describes a six-step synthesis, which is difficult to carry out and hardly realizable on industrial scale, as well as the yield of the final product is very low. The disadvantages of the process are the complicated synthesis, the applied hazardous reagents and the low yield.

20 It is apparent from the above mentioned facts, that according to the known processes the lamotrigine and the intermediate adduct can only be synthesized in low yield using aggressive reagents and long reaction time. Our aim was to elaborate an industrially applicable process, in which simple industrial operations are used and high purity lamotrigine can be synthesized in good yield, economically, applying short reaction times, without using hazardous reagents.

25 Surprisingly it was found, that on one hand the transformation of 2,3-dichlorobenzoyl cyanide of formula (II) into the adduct of formula (IV) can be carried out in one hour using methanesulfonic acid as acidic medium and the yield of the adduct of formula (IV) is almost quantitative, therefore the use of large quantity of mineral acid is not necessary, on the other hand the reaction can be
30 carried out in almost quantitative yield by applying the new dimesylate salt of aminoguanidine of formula (III). It was found furthermore, that the yield can be

increased by using magnesium oxide as base in the cyclization reaction without lengthening the reaction time, and the formation of by-products can also be avoided. In the known procedures either strong base was applied, consequently the product always contained hydrolyzed by-product. (e.g. the product synthesized according to the process of the European Patent No. 963980), or base was not used at all and therefore the cyclization reaction was not complete. The use of magnesium oxide eliminated all these difficulties.

During the elaboration of the recrystallization step it was found, that using acetone as solvent the product can be obtained in more than 99.9 % purity and in 70 % yield.

Therefore the object of the invention is a new process for the synthesis of high purity 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine of formula (I), using 2,3-dichlorobenzoyl cyanide as starting material and reacting it with the new dimesylate salt of aminoguanidine of formula (III) in the presence of methanesulfonic acid, then transforming the obtained adduct of formula (IV) without isolation into lamotrigine with magnesium oxide. In given case the so obtained crude lamotrigine is recrystallized from acetone using charcoal as clarifier.

The process of this invention has several advantages in contrast to the known procedures. The main advantage of the process of this invention is the production of high purity final product in almost quantitative yield. Further advantages of this process are the elimination of aggressive, hazardous reagents and the short reaction time compared to the known procedures. Considerable advantage of this process is furthermore that it does not require complicated industrial equipment of expensive structural material.

According to this invention the adduct formation reaction is carried out at 30-100 °C, in 3-6 mol equivalent of methanesulfonic acid using 1-2 mol equivalent of aminoguanidine salt (both calculated on 2,3-dichlorobenzoyl cyanide starting material). The cyclization reaction is carried out without isolation of the adduct at 50-80 °C in the presence of 2-5 mol equivalent of magnesium

oxide. The crude product can be recrystallized from a proper organic solvent using charcoal as clarifier.

According to this invention the adduct formation reaction can preferably be carried out at 70 °C, in the presence of 4.2 mol equivalent of methanesulfonic acid, using 1.3 mol equivalent of dimesylate salt of aminoguanidine and acetonitrile as cosolvent and the reaction time is one hour. The product is reacted with an aqueous suspension of 3.75 mol equivalent of magnesium oxide without isolation, preferably at 70 °C for 4 h. The hot magnesium salt is filtered off, and the filtrate is concentrated by distillation. The separated product is filtered off. The yield of the crude lamotrigine is 90-95 %, calculated on 2,3-dichlorobenzoyl cyanide.

In given case the crude product is recrystallized from acetone using charcoal as clarifier to obtain high purity 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine, the total amount of impurities of which is less than 0.1 %.

The invention is illustrated by the following non-limiting examples.

Example 1

Aminoguanidine dimesylate

13.61 g (0.1 mol) of aminoguanidine bicarbonate is suspended in 36 ml of methanol at 20-22 °C in a 250 ml round bottom flask, equipped with a magnetic stirrer, a thermometer, a reflux condenser and a dropping funnel. 21.14 g (0.22 mol) of methanesulfonic acid is added dropwise to the suspension over a period of 1.5 h, while the temperature of the reaction is allowed to rise to 40-45 °C. After the addition the obtained solution is stirred at 65-70 °C for 15 min, then cooled to (-3)-(-5) °C and stirred at this temperature for 1 h. The precipitated crystals are filtered off and washed with 6.8 ml of methanol of (-3)-(-5) °C.

The obtained crystalline material is dried in a vacuum oven at 45-50 °C and 6-10 kPa to give 23.46 g (88.10 %) of the title compound as white crystals. Melting point: 147.5 °C.

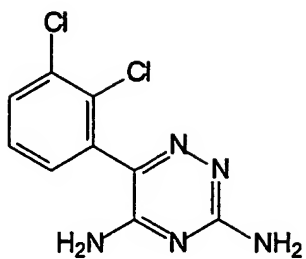
Example 2**3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine**

A suspension of 24.0 g of methanesulfonic acid and 21.0 g (0.079 mol) of aminoguanidine dimesylate is warmed to 65-70 °C in a 500 ml round bottom flask, equipped with a stirrer, a thermometer and a dropping funnel. The mixture becomes homogenous after 15 min, then a solution of 12.0 g (0.06 mol) of 2,3-dichlorobenzoyl cyanide in 10 ml of acetonitrile is added dropwise. The obtained mixture is stirred at 65-70 °C for 1 h. A mixture of 9 g (0.223 mol) of magnesium oxide and 60 ml of water is stirred for 5 min and the obtained suspension is added to the reaction mixture over a period of 10 min.

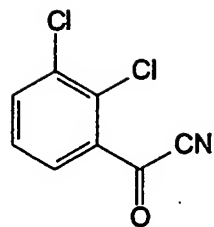
The temperature of the reaction mixture is raised to 70 °C and kept at this temperature for 3 h. The hot reaction mixture is filtered, 90 ml of water is added to the filtrate and concentrated. 60 ml of water is added to the residue, the suspension is stirred at 0-5 °C, then filtered off. The product is washed with water and dried at 60-70 °C to yield 14.3 g (93.1 %) of the crude title compound. Melting point: 212-216 °C.

Example 3**Crystallization of 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine**

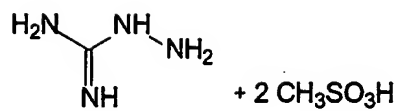
10 g of 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine is dissolved in 400 ml of acetone at reflux temperature, then 0.5 g of charcoal is added and the mixture is refluxed for 5 min. The clarifier is filtered off and the filtrate is cooled to 0-5 °C. The precipitated crystals are filtered off and dried at 90 °C in vacuum to yield 7.0 g (70 %) of the product. Melting point: 215-219 °C.



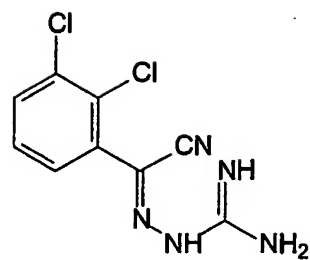
I



II



III



IV

Claims

1. Process for the synthesis of 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine
5 of formula (I) using 2,3-dichlorobenzoyl cyanide and an aminoguanidine salt
as starting materials characterized by reacting the 2,3-benzoyl cyanide of
formula (II) with 1-2 mol equivalent of aminoguanidine salt in 3-6 mol
equivalent of methanesulfonic acid, then transforming the obtained adduct of
formula (IV) without isolation into the product with magnesium oxide, and in
10 given case recrystallizing the so obtained crude product from a proper organic
solvent.
2. The process according to claim 1, characterized by using the dimesylate salt of
aminoguanidine of formula (III) as aminoguanidine salt.
3. The process according to claim 2, characterized by using 1.3 mol equivalent of
15 aminoguanidine dimesylate of formula (III).
4. The process according to claim 1, characterized by using 4.2 mol equivalent of
methanesulfonic acid.
5. The process according to claim 1, characterized by carrying out the cyclization
reaction in the presence of 2-4 mol equivalent of magnesium oxide.
- 20 6. The process according to claim 5, characterized by using 3.75 mol equivalent
of magnesium oxide in the cyclization reaction.
7. The process according to claim 1, characterized by using acetone for the
recrystallization.
8. Aminoguanidine dimesylate of formula (III).